ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ

XVII, № 4

1953

Խմբագրական կոլեգիա

Գ. Ս. ԴԱՎԹՅԱՆ, ՀՍՍՌ ԳԱ ակադեմիկոս, Ա. Լ. ԹԱԽՏԱՋՅԱՆ, ՀՍՍՌ ԳԱ թղթակից անդամ, Վ. Հ. ՀԱՄԲԱՐՁՈՒՄՅԱՆ, ՀՍՍՌ ԳԱ ակադեմիկոս (պատ. խմբագիր), Վ. Հ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, ՀՍՍՌ ԳԱ ակադեմիկոս, Ա. Գ. ՆԱԶԱՐՈՎ, ՀՍՍՌ ԳԱ թղթակից անդամ, Մ. Մ. ՋՐԲԱՇՅԱՆ, ՀՍՍՌ ԳԱ թղթակից անդամ (պատ. խմբագրի տեղակալ)։

Редакционная коллегия

В. А. АМБАРЦУМЯН, академик АН АрмССР (отв. редактор), Г. С. ДАВТЯН, академик АН АрмССР, М. М. ДЖРБАШЯН, чл.-корресп. АН АрмССР (зам. отв. редактора), В. О. КАЗАРЯН, А. Л. МНДЖОЯН, академик АН АрмССР, А. Г. НАЗАРОВ, чл.-корресп. АН АрмССР, А. Л. ТАХТАДЖЯН, чл.-корресп. АН АрмССР.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ

ԵՐԵՎԱՆ ЕРЕВАН

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Դեղագործական քիմիա

Ա. Լ. Մնջոյան, *ՀՍՍՌ ԳԱ իսկական անդամ*, Վ. Գ. Աֆրիկյան և Մ. Թ. Գրիգորյան — *Հետազոտություն ֆուրանի ածանցյալների ընագավառում։ Հաղորդում* I . 97

Ա. Լ. Մնջոյան, *ՀՍՍՌ ԳԱ իսկական անդամ* և Մ. Թ. Գրիգորյան — *Հետազոտություն ֆուրանի ածանցյալների ընագավառում։ Հաղորդում* II 107

Ա. Լ. Մնջոյան, *ՀՍՍՌ ԳԱ իսկական անդամ*, Վ. Գ. Աֆրիկյան և Է. Ա. Մնջոյան — *Հետազոտություն ֆուրանի ածանցյալների ընագավառում։ Հաղորդում* III . 110

Ա. Լ. Մնջոյան, *ՀՍՍՌ ԳԱ իսկական անդամ* և Վ. Վ. Գավլաբյան — *Տերեֆտալաթթվի ստացման նոր եղանակ* 121

СОДЕРЖАНИЕ

Фармацевтическая химия

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Арм ССР, *В. Г. Африкян* и *М. Т. Григорян* — Исследование в области производных фурана. Сообщение I 97

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Арм ССР и *М. Т. Григорян* — Исследование в области производных фурана. Сообщение II 107

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Арм. ССР, *В. Г. Африкян* и *Э. А. Мнджоян* — Исследование в области производных фурана. Сообщение III . . 119

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Арм ССР и *В. В. Довлатян* — Новый способ получения терефталевой кислоты 125

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
XVII 1953 4

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, В. Г. Африкян
и М. Т. Григорян

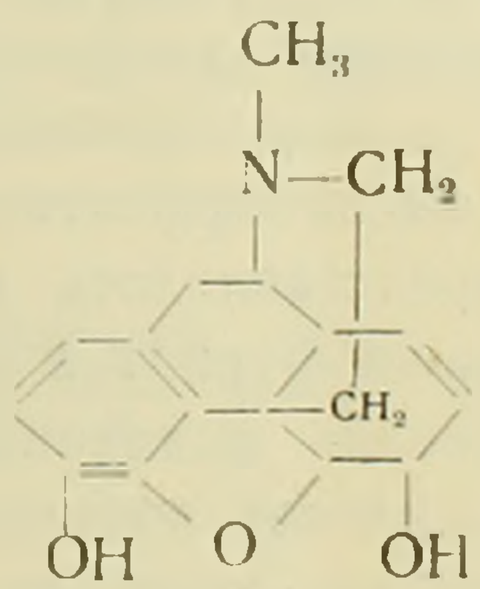
Исследование в области производных фурана

Сообщение I. Реакции бром- и хлорметилирования некоторых сложных эфиров фуран-2-карбоновой кислоты

(Представлено 5.III.1953)

Среди природных продуктов встречаются высокоактивные алкалоиды как морфин, галантамин, наркотин и др., содержащие в своем строении фурановый, ди- и тетрагидрофурановые гетероциклы. Специфические физиологические свойства этих препаратов, зачастую, теснейшим образом связаны с наличием фурановой кольцевой системы, разрыв которой приводит либо к исчезновению этих свойств, либо к извращению их.

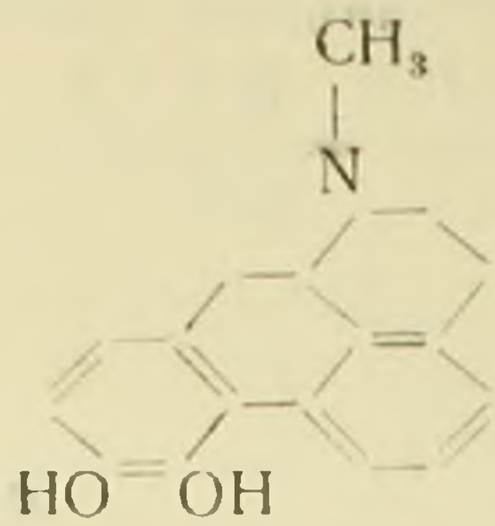
Известно, что алкалоид морфин (1), наряду со специфичным действием на центральную нервную систему, обладает выраженной спо-



(1)

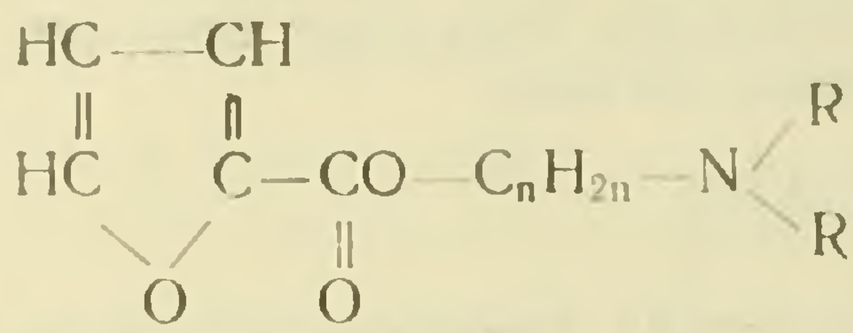
собностью тормозить двигательную функцию желудка и кишечника. При обработке морфина соляной кислотой, вследствие отщепления воды за счет разрыва кислородного мостика, происходит перегруппировка его в апоморфин (2).

Образовавшийся продукт, лишенный фуранового цикла, не только теряет парализующее центральную нервную систему действие, но и взамен свойств, тормозящих двигательную функцию желудка и кишечника, приобретает новые — вызывает усиленную перистальтику их, сопровождающуюся рвотой.

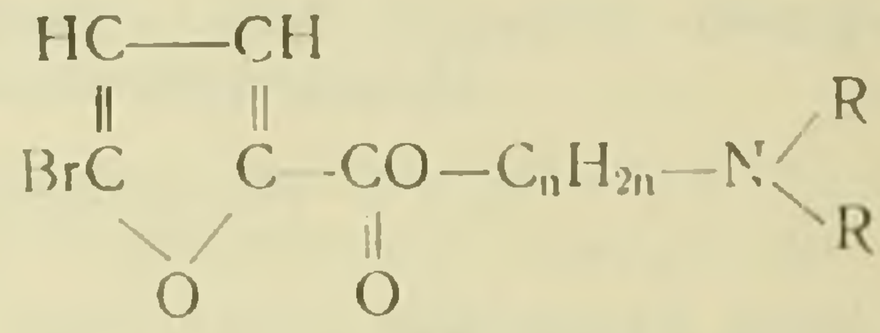


(2)

Этот и аналогичные другие примеры побудили нас заняться исследованиями в области использования фурана и его производных в синтезах физиологически активных соединений. В результате были синтезированы и изучены ([1]) небольшие серии производных фуран-2-карбоновой (3), 5-бромфуран-2-карбоновой кислот (4).



(3)



(4)

Многостороннее исследование свойств этих соединений подтвердило потенциальные возможности фуранового гетероцикла с точки зрения создания физиологически активных, в частности, нейротропных препаратов. Однако нестойкость этого гетероцикла к кислым реагентам, приводившая к его разрыву и осмолению, принуждала исследователей ограничиваться использованием в синтезах лишь некоторых его производных как фурфурола, фуран-2-карбоновой кислоты и отчасти фурфурилового спирта.

Таким образом возможности построения желаемых структур в ряду фурана были связаны с затруднениями, которые безусловно ограничивали создание новых, высокоэффективных лекарственных средств. С этой точки зрения нам представлялось интересным изучение вопроса бром-, хлорметилирования фурана и его производных.

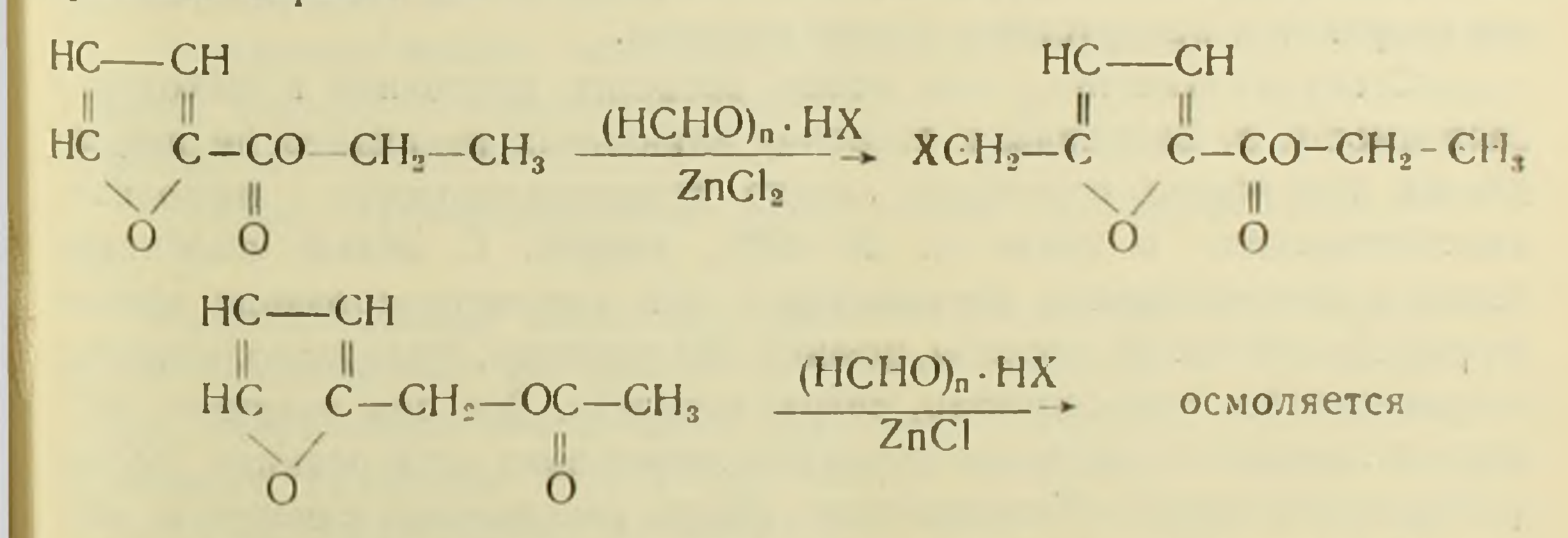
Реакция хлорметилирования в течение ряда лет применялась в нашей лаборатории для получения некоторых труднодоступных производных бензола ([2]). Вследствие этого мы убедились не только в ее ценности в смысле синтеза разнообразных групп органических соединений, но и накопили определенный опыт работы в проведении этой реакции.

По данным литературы, реакция бром,- хлорметилирования фурана и его алкильных производных не была осуществлена ввиду, как было упомянуто выше, чувствительности фуранового цикла к кислым реагентам. Встречаются работы по хлор- и бромметилированию 2,5-диарилфуранов ([3,4]). Так, например, обработкой 2,5-дифенил фурана параформальдегидом, бромистым и хлористым водородом в среде уксусной кислоты были получены 3,4-бис(хлорметил)-2,5-дифенил- или соответствующие 3,4-бис(бромметил)-2,5-дифенилфураны.

Фентон и Гостлинг ([5]) действием эфирных растворов бромистого и хлористого водородов на альдогексозы и фруктозы получили 5-бромметил, 5-хлорметил-, а также 5-оксиметилфурфуролы. Позже Фишер и Нейман ([6]) получили хлорметилфурфурол действием дымящей соляной кислоты на сахарозу. Сравнительно недавно было сделано сообщение ([7]) о получении этого продукта пропусканием хлористого водорода в суспензию раствора сахарозы с четыреххлористым углеродом. Галоидметилфурфуролы получены ([8, 9]) также действием бромистого и хлористого водородов на эфирный раствор оксиметилфурфурола.

Приведенный небольшой литературный материал свидетельствует о том, что методы получения хлорметилфурфурола, основанные на дегидратации углеводов, в лучшем случае не превышают 15—20 % выхода, что, безусловно, явно недостаточно для развертывания исследований на этой базе.

В силу этого мы поставили себе задачу изучить течение реакции бром- и хлорметилирования некоторых доступных карбонильных и карбоксильных производных фурана. С этой целью были подвергнуты бром- и хлорметилированию фурфурол, диацетат фурфурола, фуран-2-карбоновая кислота, некоторые алкиловые эфиры фуран-2-карбоновой кислоты, фурфурилацетат и др. Как и следовало ожидать, карбоксильные производные фурана без особых затруднений подвергались бром- и хлорметилированию в присутствии безводного хлористого цинка, в галоидсодержащих органических растворителях, в то время как карбонильные производные: фурфурол, диацетат фурфурола осмолялись. Было установлено, что если этиловый эфир фуран-2-карбоновой кислоты гладко бром- и хлорметилируется с выходом от 82 до 92 % теории, то его изомер фурфурилацетат при пропускании первых же



ничтожных количеств хлористого или бромистого водорода подвергается осмолению.

Это обстоятельство свидетельствует о том, что стойкость фуранового кольца по отношению к кислым реагентам резко повышается при введении в фурановое ядро карбоксильной группы. При этом представляется возможным не только получение сложных эфиров с помощью кислых катализаторов, что исключается в случае фурфури-

лового спирта, но и разрешается задача непосредственной нитрации, сульфурации, бром,- хлорметилирования и пр. реакций.

Известно, что замещение водородных атомов фуранового ядра на те или иные радикалы, безотносительно к их характеру, в первую очередь происходит благодаря выраженным электроотрицательным свойствам, у α-углеродов гетероциклического кольца. В случае введения второго заместителя, не взирая на характер не только имеющегося, но и вводимого радикала, ориентация в фурановом ядре такова, что замещение происходит опять у свободного α-углерода. Следует отметить, что до сих пор неизвестны случаи прямого замещения водородов в β-положении фурана, следовательно не подлежало сомнению, что вводимый нами бром- и хлорметильные остатки должны были вступить в 5-положение фуранового ядра в этиловом эфире фуран-2- карбоновой кислоты.

Для идентификации полученные продукты были восстановлены до описанных в литературе этилового эфира 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты и затем омылены до соответствующей кислоты. Смешанная проба полученной нами кислоты с той же кислотой, получаемой из сахарозы через метилфурфурол, не давала депрессии. Таким образом строение 5-бром и 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты было нами экспериментально доказано. При этом констатировано, что оптимальной температурой реакции является 24—26°, ниже которой практически не протекает реакция, в случае же повышения происходит осмоление, понижающее выход.

После установления оптимальных условий проведения реакций, хлорметилированию были подвергнуты алкиловые эфиры фуран-2-карбоновой кислоты, алкильные радикалы которых менялись от метила до н-бутила, включая радикалы изостроения. Алкиловые эфиры получены взаимодействием фуран-2-карбоновой кислоты с соответствующими спиртами в присутствии серной кислоты.

Следует отметить, что особо больших колебаний в выходах в зависимости от величины и строения алкильных радикалов не наблюдается. Все эфиры одинаково гладко хлорметилируются с выходами, колеблющимися в пределах 80—92% теории. С целью выяснения вопроса специфичности растворителя при хлорметилировании эфиров фуран-2-карбоновой кислоты, помимо дихлорэтана, были использованы: тетрахлорэтан, трихлорметан, тетрахлорметан. Все они являются одинаково хорошими растворителями для проведения этой реакции. 5-бром и 5-хлорметилфуран-2-карбоновые эфиры раздражают слизистую оболочку и кожный покров рук и лица. У отдельных людей, особо чувствительных к этим веществам, наблюдаются тяжелые аллергические явления.

Некоторые физико-химические данные полученных веществ приведены в табл. 1.

Независимо от нас, сообщение о хлорметилировании метилового и этилового эфиров фуран-2-карбоновой кислоты с выходом до 60%

без подробных экспериментальных данных опубликовано Бремнером и Джонсом ([10]).

Экспериментальная часть. Метиловый эфир 5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты. В литровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, стеклянной трубкой, доходящей до дна колбы (для ввода бромистого водорода), газоотводной трубкой и термометром, погруженным в жидкость, помещают 126 *г* (1 моль) метилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты с т. к. 175—177° при 680 *мм*, 250 *мл* сухого дихлорэтана, 45 *г* параформальдегида (что в пересчете на формальдегид составляет 1,5 моля) и 34 *г* (0,25 моля) безводного хлористого цинка.

При перемешивании в реакционную смесь пропускают через промывную склянку с серной кислотой бромистый водород. При этом температура смеси постепенно повышается. Реакцию ведут при температуре, не превышающей 24-26°, для чего необходимо охлаждать колбу водой. Реакция продолжается 2-2,5 часа. Конец ее определяют переходом в раствор всего количества параформальдегида и постепенным прекращением саморазогревания. К концу реакции смесь принимает темно-красную окраску.

Смесь сливают в колбу, содержащую пол-литра воды, отделяют нижний слой дихлорэтана и промывают его 3 порциями воды по 100 *мл* каждая. После высушивания хлористым кальцием отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая жидкость, кипящую при 150—152°/17 *мм*. Вещество в приемнике полностью кристаллизуется с т. п. 32—36°.

Выход 173—175 *г* или 76—80% теории.

Алкиловые эфиры 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты. Хлорметилирование алкиловых эфиров фуран-2-карбоновой кислоты проводят по описанию, данному для этилового эфира 5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты.

В реакцию вводят: алкилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты 1 моль, параформальдегида (с пересчетом на формальдегид) 1,5 моля, безводного хлористого цинка 0,25 моля, дихлорэтана 250 *мл*.

Данные, характеризующие полученные продукты, приведены в табл. 1.

Восстановление этиловых эфиров 5-бромметил и 5-хлорметилфуран-2-карбоновых кислот. В литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором и обратным холодильником, помещают 87,2 *г* (0,5 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты с т. к. 114—116° при 3 *мм* и 300 *мл* (4,5 моля) 90% уксусной кислоты.

При перемешивании в течение 2—2,5 часов небольшими порциями прибавляют 98 *г* (1,5 моля) цинковой пыли, после чего, продолжая перемешивание, кипятят смесь в течение 20 часов. На дне колбы остается некоторое количество непрореагировавшего цинка. Содержимое колбы сливают в 600 *мл* холодной воды; продукт реакции

выделяется в виде маслянистого слоя, который переводят в эфир, отделяют от водного слоя и последний несколько раз экстрагируют эфиром.

Соединенные эфирные экстракты промывают водой, 5%-ным раствором кислого углекислого натрия, снова водой и сушат над обезвоженным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют, собирая фракцию, кипящую при 193—196°/680 *мм* или 97—99°/12 *мм*.

Выход 56,7—58,1 или 81—83% теории.

По литературным данным ([11]), этиловый эфир 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты перегоняется при 213—214°.

5-Метилфуран-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу емкостью в 100 *мл*, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 14 *г* (0,1 моля) метилового эфира 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты с т. кип. 193—196°/680 *мм* и 22 *мл* 20%-ного водного раствора едкого натра.

При постоянном перемешивании реакционную смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 часов, после чего дают ей охладиться, промывают небольшим количеством эфира и подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 объем концентрированной соляной кислоты, 1 объем воды) до кислой реакции на конго. Выделившуюся 5-метилфуран-2-карбоновую кислоту отсасывают, промывают на фильтре 15 *мл* холодной воды и сушат на воздухе; т. пл. 108—109°.

Выход 10,5—11 *г* или 83—87% теоретического количества.

По литературным данным ([12]) 5-метилфуран-2-карбоновая кислота плавится при 108—109°.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

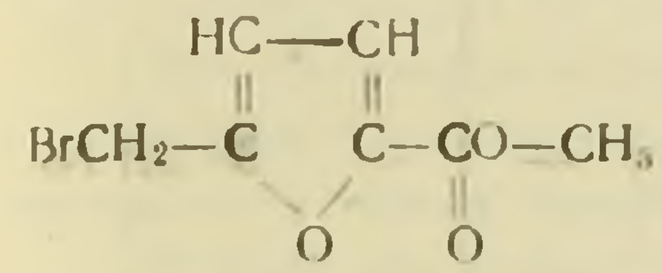
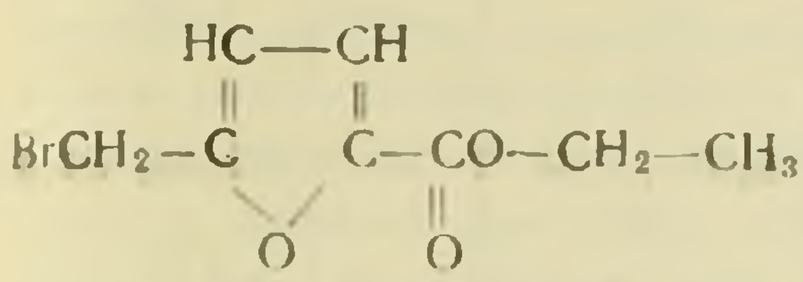
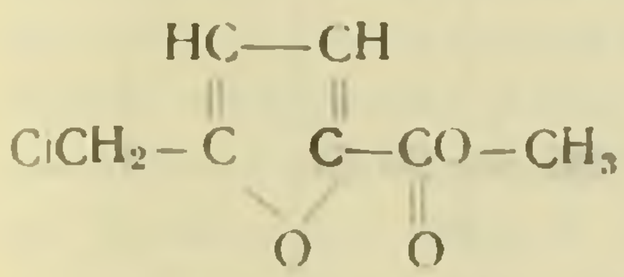
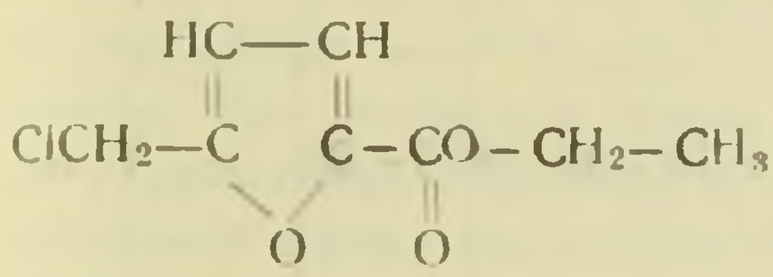
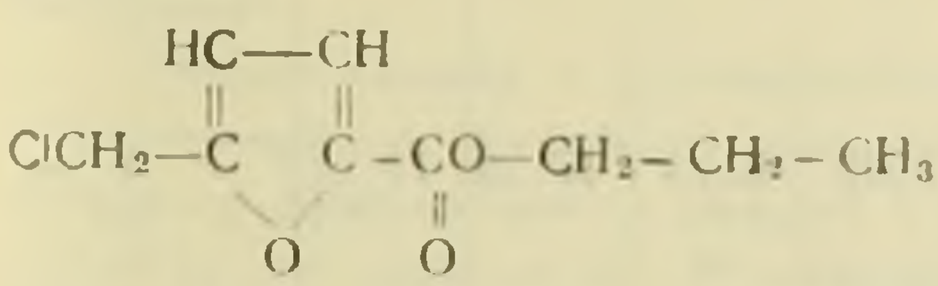
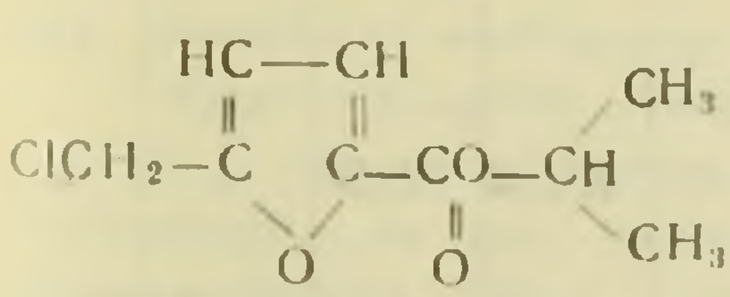
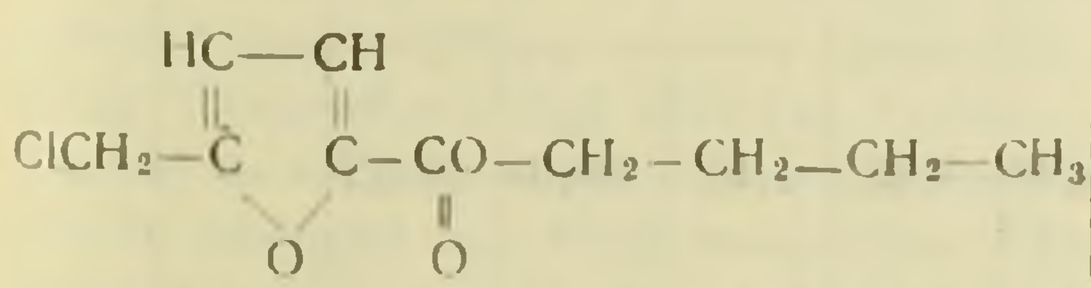
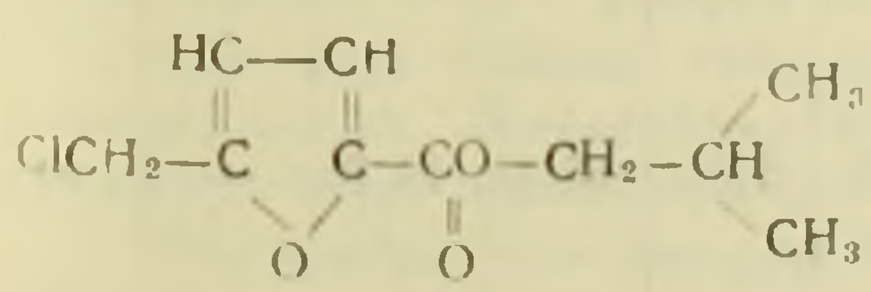
Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ ԵՎ Մ. Թ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Հետազոտություն Ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում I. Ֆուրան-2-կարբոնաթթվի մի քանի էսթերների բրոմ և քլորմերիլացման ռեակցիաները

Բիոլոգիական տեսակետից ակտիվ մի շարք բնական պրոդուկտների, ինչպես օրինակ՝ մորֆինի, նարկոտինի, գալանտամինի կառուցվածքի մեջ հանդիպում ենք ֆուրանային, դի և տետրահիդրոֆուրանային ցիկլեր։ Այս կարգի միացությունների յուրահատուկ ֆիզիոլոգիական հատկությունները հաճախ սերտորեն կապված են հետերոցիկլի ֆուրանային սիստեմի առկայության հետ, որի ճեղքումը անխուսափելիորեն բերում է բիոլոգիական հատկությունների իսպառ վերացման կամ լավագույն դեպքում փոփոխման։

Հայտնի է, որ ալկալոիդ մորֆինը (1), որը բացի իր հիմնական ազդեցությունից ընդունակ է ստամոքսի և աղիքների շարժողական ֆունկցիան արգելակել, աղաթթվի հետ տաքացնելիս վեր է ածվում ապոմորֆինի (2), որի հետևանքով, ոչ միայն կորցնում է ունեցած հատկությունները, այլև ձեռք է բերում հակառակ ազդեցություն՝ ուժեղացնում է

Структурная формула	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в *мм*	M	d_4^{20}	n_D^{20}
 *	80	116—118	17	219,0	1,5569	1,5420
	84,8	130—132	11	283,1	1,4426	1,5270
 **	82—83	110—111	12	174,5	—	—
	83—84	118—119	12	188,6	1,2304	1,4970
	87—88	128—129	12	202,6	1,1821	1,4970
	84—88	118—120	12	202,6	1,1780	1,4910
	87—91	137—138	12	216,7	1,1571	1,4910
	90—92	130—131	12	216,7	1,1475	1,4900

*) При стоянии кристаллизуется, т. плав. 32 — 36°.

**) После перегонки кристаллизуется, т. плав. 34 — 36°.

MR_D		Эмпирическая формула	Анализ в %							
			C		H		Cl		Br	
вычислено	найдено		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
42,45	44,27	$C_7H_7O_3Br$	38,35	38,51	3,21	3,19	—	—	36,52	36,24
47,07	49,67	$C_8H_9O_3Br$	41,21	41,23	3,89	4,09	—	—	34,24	34,02
—	—	$C_7H_7O_3Cl$	48,13	48,21	4,01	4,08	20,34	20,51	—	—
44,17	44,85	$C_8H_9O_3Cl$	50,90	50,86	4,77	4,74	18,82	19,08	—	—

48,79	50,14	$C_9H_{11}O_3Cl$	53,30	53,69	5,42	5,13	17,52	17,51	—	—
48,79	49,80	$C_9H_{11}O_3Cl$	53,30	53,37	5,42	5,45	17,52	17,28	—	—
53,41	54,24	$C_{10}H_{13}O_3Cl$	55,42	55,49	6,00	5,92	16,38	16,27	—	—
53,41	54,59	$C_{10}H_{13}O_3Cl$	55,42	55,60	6,00	6,04	16,38	16,63	—	—

սաամոքսի և աղիների շարժողականությունը և օգտագործվում է որպես փոխուժեր առաջացնող նյութ։

Բիոլոգիական հատկությունների նշված փոխակերպումը ըստ երևույթին արդյունք է մորֆինի կառուցվածքի մեջ եղած ֆուրանային ցիկլի ճեղքման, որի հետևանքով ապամորֆինը զրկվում է մորֆինի ունեցած հիմնական հատկություններից։

Այս և նման այլ օրինակները իր ժամանակին դրդապատճառ հանդիսացան օգտագործելու ֆուրանի օղակ ունեցող միացությունները իբրև ելանյութեր, ֆիզիոլոգիական ակտիվ պրեպարատներ ստանալու համար։

Ստացվեցին ու ուսումնասիրվեցին ֆուրան-2-կարբոնաթթվի (3) և 5-բրոմֆուրան-2-կարբոնաթթվի (4) մի քանի ամինոէսթերները(1)։

Այս միացությունների ֆարմակոլոգիական հատկությունների մանրազնին ուսումնասիրությունները բացահայտեցին ֆուրանային ցիկլի առանձնահատկությունները ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութեր ստեղծելու տեսակետից։

Սակայն ֆուրանային միացությունների ընագավառում, ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզի ուղղությամբ կատարված աշխատանքները ընթացել են միակողմանի և շատ սահմանափակ չափերով։ Այդ նպատակով հիմնականում օգտագործվել են ֆուրֆուրոլ, ֆուրան-2-կարբոնաթթուն և մասամբ ֆուրֆուրիլ սպիրտը։ Այդ բացատրվում է նրանով, որ հինգ անդամանի հետերոցիկլիկ միացություններից ամենաանկայունները ֆուրանային ցիկլ ունեցող միացություններն են։ Օրինակ, հայտնի է, որ ֆուրանը և նրա բազմաթիվ ածանցյալները հալոգեն ջրածնական թթուների ներկայությամբ անմիջապես խեժանում են։ Այս է պատճառը, որ ֆուրանի օղակ ունեցող բիոլոգիական բարձր էֆեկտիվությամբ օժտված միացություններ ստեղծելու հարցը մինչև օրս էլ մնացել է թերի և չլուծված։

Այս տեսակետից հետաքրքրական կլիներ ուսումնասիրել ֆուրանի և նրա մատչելի ածանցյալների բրոմ և քլոր մեթիլացման ռեակցիաների իրականացման հնարավորությունը։ Այս ռեակցիայի հաջող իրականացումը հնարավորություն կտար ստանալ ֆուրանի բրոմմեթիլ և քլորմեթիլ խումբ ունեցող միացություններ, որոնք իրենց ստրուկտուրայում ակտիվ հալոգենատոմներ ունենալու շնորհիվ կօգտագործվեն բազմաթիվ սինթեզներում։

Ինչպես հայտնի է, բրոմաջրածնի և քլորաջրածնի ներկայությամբ ածխաջրատների դեհիդրատացիայի հետևանքով ստացվում են բրոմ և քլորմեթիլ ֆուրֆուրոլներ։ Այդ ռեակցիայի իրականացումը կապված է բարդությունների հետ և ռեակցիայի պրոդուկտի ելքերն էլ չեն անցնում 15—20 տոկոսից, որի հետևանքով այդ ռեակցիաները պրեպարատիվ տեսակետից արժեքավոր լինել չեն կարող։

Քլորմեթիլացման ռեակցիան վերջին տարիների ընթացքում մեր կողմից օգտագործվել է բենզոլի մի շարք ածանցյալներ ստանալու համար(2), որի ընթացքում մենք համոզվեցինք, որ բրոմ և քլորմեթիլացման ռեակցիան օրգանական սինթեզի լավագույն ճանապարհներից մեկն է և հնարավորություն է տալիս համեմատարար պարզ ձևով և մատչելի ելանյութերից ստանալ միացություններ, որոնք կարող են կիրառվել կանացան տիպի միացությունների սինթեզի համար։ Գրականության մեջ եղած տեղեկություններից հայտնի է, որ ֆուրանի և նրա ալկիլ ածանցյալների քլորմեթիլացման փորձերը հանդեցրել են խեժային նյութերի ստացմանը։ Միակ տեղեկություններն այս ռեակցիայի հաջող իրականացման մասին կապված են 2,5-դիարիլֆուրանների (3,4) հետ։ Նշված հանգամանքները հաշվի առնելով, մենք նպատակահարմար համարեցինք ուսումնասիրել բրոմ և քլորմեթիլացման ռեակցիաները ֆուրանի մի քանի կարբոնիլային և կարբոքսիլային միացությունների օրինակների վրա։

Մեր կողմից ուսումնասիրված են ֆուրֆուրոլի, ֆուրֆուրոլի դիացետատի, ֆուրան-2-կարբոնաթթվի, ֆուրան-2-կարբոնաթթվի մի քանի էսթերների, ֆուրֆուրիլ ացետատի և մի քանի այլ միացությունների բրոմ և քլորմեթիլացումը։ Ինչպես և պետք էր սպասել, ֆուրանի կարբոքսիլային ածանցյալները, առանց դժվարության, ենթարկվեցին բրոմ և քլոր մեթիլացման, հալոգեն պարունակող օրգանական լուծիչների միջավայրում, անջուր ցինկի քլորիդի ներկայությամբ։

Իսկ ֆուրֆուրոլը, ֆուրֆուրոլի դիացետատը, ֆուրֆուրիլ ացետատը նույն պայմաններում խեժանում են։

Հետաքրքրական է նշել, որ եթե ֆուրան-2-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերը բրոմ և քլոր մեթիլացման է ենթարկվում 82--92 % ելքով, ապա նրա իզոմերը հանդիսացող ֆուրֆուրիլ ացետատը հալոգեն ջրածնի առաջին աննշան քանակությունների հետ շփվելով խեժանում է։

Այսպիսով, մշակված են ռեակցիայի օպտիմալ պայմանները, որի ընթացքում ֆուրան-2-կարբոնաթթվի մի շարք էսթերներ բավականաչափ բարձր ելքերով փոխարկվում են համապատասխան բրոմ և քլորմեթիլֆուրան կարբոնաթթուների էսթերների։ Ստացված պրոդուկտների մեջ բրոմմեթիլ և քլորմեթիլ խմբերի տեղը ճշտելու համար, ստացված էսթերները վերականգնված են ցինկի փոշու և քացախաթթվի միջոցով մինչև համապատասխան մեթիլ ածանցյալների։ Ստացված էսթերները, ինչպես նաև նրանց սապոնացումից առաջացած թթուն, իրենց հատկություններով համանիշ են 5-մեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթվին և նրա համապատասխան էսթերներին։ Այսպիսով պարզված է, որ ֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերների քլորմեթիլացման հետևանքով գոյանում են 5-բրոմմեթիլ և 5-քլորմեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթուների էսթերներ։ Այս ճանապարհով ստացված ու նկարագրված մի շարք էսթերների հատկությունները բնորոշող տվյալները բերված են աղյուսակում։

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

[1] *А. Л. Мнджоян*, ЖОХ., т. XVI, вып. 4—5, 751, 767 (1946). [2] *А. Л. Мнджоян* и *А. А. Ароян*, Научные труды Ер.гос.ун-та, 56, 21 (1952). [3] *Лютц* и *Бейли*, J. Am. Chem. Soc., 68, 2002 (1946). [4] *Бейли* и *Ноулин*, J. Am. Chem. Soc., 71, 732 (1949). [5] *Фентон* и *Гастлинг*, J. Chem. Soc., 79, 807 (1901); 75, 423 (1899); 79, 361 (1901). [6] *Фишер* и *Нейман*, B. 47, 973 (1914). [7] *Ауорт* и *Джонс*, J. Chem. Soc., 667 (1944). [8] *Ньют* и *Иггис*, J. Chem. Soc. 396 (1947). [9] *Райхштейн* и *Цшорре*, Hel. Chim. Acta, 15, 249 (1932). [10] *Бремнер* и *Джонсон*, Брит. пат. 588377, 21 мая 1947 г. C. A. 41, 6581, 6581 (1947); Амер. пат. 2, 450, 108 28 октября 1948 г. C. A. 43, 1065 (1949). [11] *Хилл* и *Дженнингс*, Am. ch. Jeur. 15, 170 (1893). [12] *Хилл*, Ber. 22, 607 (1889).

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
XVII 1953 4

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

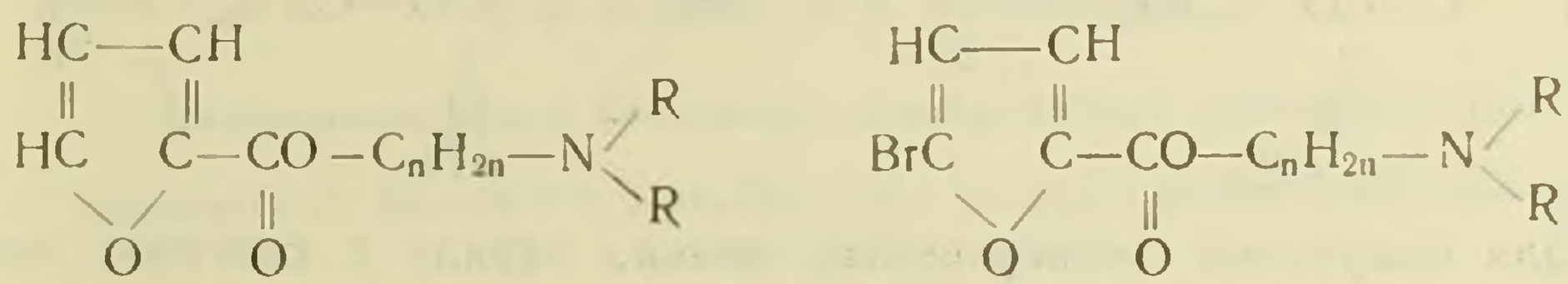
А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, и М. Т. Григорян

Исследование в области производных фурана

Сообщение II. Синтез аминоэфиров фуран-2- и 5-бромфуран-2-карбоновых кислот и их солей

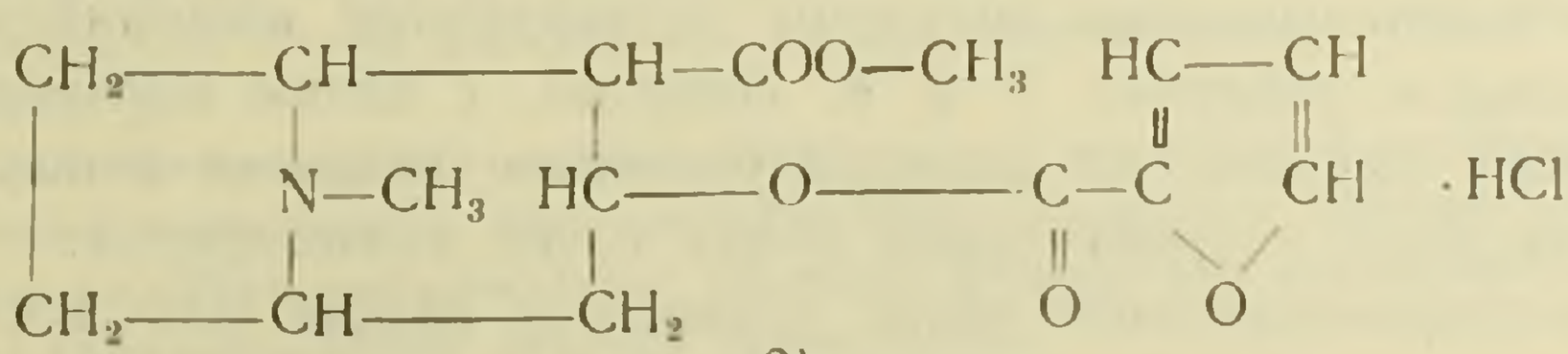
(Представлено 5.III.1953)

Рассматривая зависимость аналгезирующих - болеутоляющих свойств морфина в связи с наличием в его строении гетероциклической системы фурана, мы ранее синтезировали ряд аминоэфиров фуран-2-карбоновой (1) и 5-бромфуран-2-карбоновой (2) кислот ([1]).



(1) (2)

Хлористоводородные соли приведенных выше соединений обладали анестетическими свойствами, причем, нарушая проводимость в нервных стволах, они не оказывали заметного влияния на нервные окончания. Очевидно, этим и следовало объяснить заключение, к которому пришли Кацнельсон и Гольдфарб([2]), на основании фармакологического исследования синтезированного ими фуроильного аналога кокаина, утверждая, что хлоргидрат фуроильного эфира метилэкгонина (3)

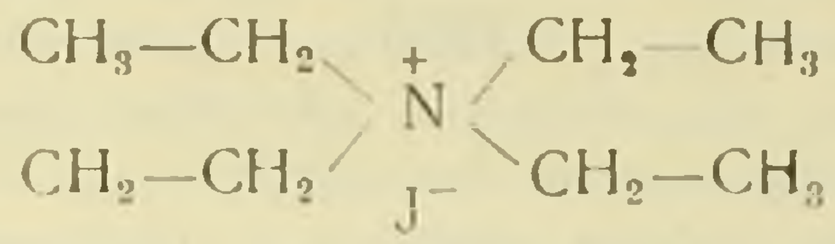


(3)

лишен анестетических свойств.

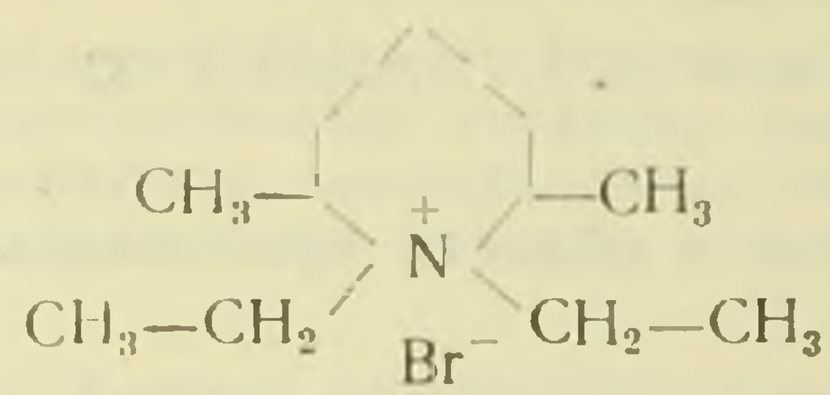
Способность аминоэфиров фуран-2-карбоновой кислоты вызывать проводниковую анестезию навела на мысль об изучении вопроса возможности блокады ганглионарных синапсов и торможения проводимости нервных импульсов через ганглии. Известно, что одним из

соединений, блокирующих никотиновые холинорецепторы вегетативных ганглий, является тетраэтиламмоний иодид (4)



(4)

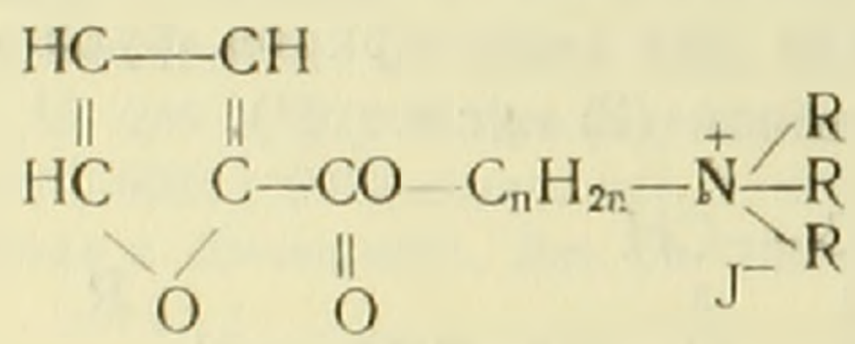
Аналогичным образом действует также 2,6-диметил-1,1-диэтилпиперидилбромид (5)



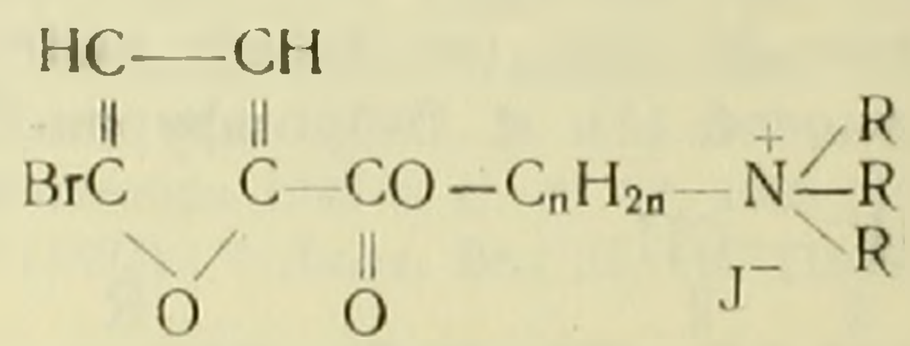
(5)

и некоторые другие четвертичные аммониевые соли.

На основе этого литературного материала мы наметили синтез четвертичных производных аминоэфиров фуран-2-и 5-бромфуран-2-карбоновых кислот (6, 7).



(6)



(7)

Для получения четвертичных солей, наряду с синтезом новых аминоэфиров, мы воспроизвели некоторые из ранее описанных нами. Синтез был осуществлен взаимодействием хлорангидридов фуран-2- и 5-бромфуран-2-карбоновых кислот с β-диметил-, β-диэтиламиноэтанолами, γ-диметил-, γ-диэтиламинопропанолами, α-метил-γ-диметил-, α-метил-γ-диэтиламинопропанолами, α, β-диметил-γ-диметил-α, β-диметил-γ-диэтиламинопропанолами, β, β-диметил-γ-диметил-, β, β-диметил-γ-диэтиламинопропанолами и α, γ-тетраметил-, α, γ-тетраэтилдиаминоизопропанолами.

Строение и некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в табл. 1 и 3. Взаимодействием аминоэфиров с метил- и этилиодидами получены четвертичные аммонийные соли, приведенные в таблицах 2 и 4. Попутно, с целью изучения влияния аниона кислоты на фармакологические свойства веществ, приготовлены хлор- и бромгидраты обоих групп аминоэфиров.

В экспериментальной части приводится общий для всех аминоэфиров и их солей способ получения.

Экспериментальная часть. Получение аминоэфиров. К раствору 0,1 моля хлорангидрида фуран-2-или 5-бромфуран-2-карбоновой кислоты в 50 *мл* абсолютного бензола при охлаждении и помешивании приливают раствор 0,1 моля соответствующего аминоспирта в 40 *мл* абсолютного бензола.

Смесь нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. По охлаждении обрабатывают 10 % раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго, отделяют бензольный слой, и промыв его 10 *мл* воды, присоединяют к основному продукту.

Для выделения свободного основания водный слой насыщают карбонатом натрия, приливают 2—3 *мл* раствора едкого натра и многократно экстрагируют эфиром; соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме.

Четвертичные аммонийные соли. К эфирному раствору аминоэфира приливают метил- и этилиодиды, взятые с избытком. При стоянии выпадает, в большинстве случаев, кристаллический осадок, который отфильтровывают и тщательно промывают абсолютным эфиром.

Голоидоводородные соли аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира, при перемешивании и внешнем охлаждении, приливают эфирный раствор голоидоводорода до слабо-кислой реакции на лакмус. В большинстве случаев выпадает кристаллический осадок, который отфильтровывают и тщательно промывают эфиром.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Մ. Թ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Հետազոտություն ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հայորդում II. Ֆուրան-2 և 5-բրոմֆուրան-2 կարբոնաթթուների ամինոէսթերների և նրանց աղերի ստացումը

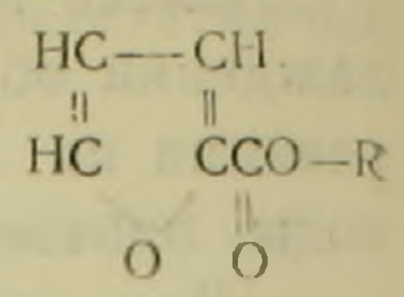
Ելնելով այն տվյալներից, որ մորֆինի ցավերը հանգստացնող հատկությունը մասամբ պայմանավորված է նրա մեջ ֆուրանային ցիկլի ներկայությամբ, մենք սինթեզել էինք(1) ֆուրան-2 կարբոնաթթվի (1) և 5-բրոմֆուրան-2-կարբոնաթթվի (2) մի շարք ամինոէսթերներ։ Այս ամինոէսթերների քլորջրածնական աղերն ունեին անէսթետիկ հատկություններ։ Հատկապես ցույց է տրված, որ այս շարքի միացությունները չեն խանգարում ներվային վերջույթների դգացողությունը, բայց նրանց անէսթետիկ հատկություններն ի հայտ են գալիս ներվային թելերի վրա նրանց ունեցած ազդեցության հետևանքով։ Այսինքն ֆուրանի շարքի ամինոէսթերները պետք է դիտվեն իբրև հաղորդականությունը խախտող անէսթետիկներ։

Ամենայն հավանականությամբ սա է պատճառը, որ Կացնելսոնը և Գոլդֆարբը իրենց սինթեզած ֆուրոյիլ մեթիլեկդոնինի քլորջրածնական աղի (3) մասին տված տեղեկության մեջ եզրակացնում են, որ կոկաինի այս ֆուրիլ անալոգը զուրկ է անէսթետիկ հատկություններից(3)։

Ֆուրանկարբոնաթթվի ամինոէսթերների այս յուրահատուկ ազդեցությունը պատճառ դարձավ նախաձեռնելու հետազոտություններ գանգլիոնար սինապսները բլոկադայի ենթարկող (այսինքն գանգլիաներում ներվային իմպուլսների հաղորդականությունն արգելակող) միացությունների սինթեզի ուղղությամբ։

Հայտնի է, որ վեգետատիվ գանգլիաների նիկոտինային խոլինոռեցեպտորները բլոկադայի ենթարկող հիմնական նյութեր են հանդիսանում տետրաէթիլամոնիումի յոդիտը (4), 2,6-դիմեթիլ-1,1-դիէթիլպիպերիդիլբրոմիդը (5) և մի շարք այլ չորրորդական ամոնյակային աղեր։

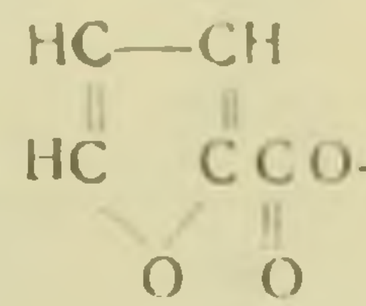
Նշված տվյալները հաշվի առնելով, մենք նպատակահարմար համարեցինք ստանալ ֆուրան-2 և 5-բրոմֆուրան-2 կարբոնաթթուների չորրորդային աղեր (6,7)։



R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-$	85,2	145—146	20	183,2	1,0784	1,4854
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH_2-$	86,8	175—176	22	211,2	1,0102	1,4820
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH_2-$	87,7	134—135	20	297,2	1,0584	1,4833
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH_2-CH_2-$	88,1	173—174	15	225,2	1,0088	1,4795
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	77,2	134—135	12	211,2	1,0322	1,4803
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	92,1	134—135	5	239,2	1,0128	1,4795
$(CH_3)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$	84,4	136—137	19	225,3	1,0145	1,4778
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$	85,7	165—166	22	253,3	0,9951	1,4748
$(CH_3)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	86,6	125—126	16	225,3	1,0137	1,4761
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	90,9	163—164	22	253,3	0,9979	1,4773
$(CH_3)_2N-CH_2-CH(N(CH_3)_2)-CH_2-$	94,1	158—159	19	240,3	1,0328	1,4823
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH(N(CH_2-CH_3)_2)-CH_2-$	91,8	191—192	12	296,3	0,9875	1,4772

Таблица 1

MR_D		Эмпирическая формула	Анализ в %						Температура плавления в °С	
			C		H		N			
вычислено	найдено		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидрат	бромгидрат
47,86	48,67	$C_9H_{13}O_2N$	59,01	59,04	7,10	7,12	7,65	7,79	183	146—147
57,10	57,83	$C_{11}H_{17}O_3N$	62,55	62,61	8,05	8,09	6,63	6,73	132	113—114
52,48	53,24	$C_{10}H_{15}O_3N$	60,95	61,03	7,61	7,59	7,10	7,07	157	150—151
61,72	63,36	$C_{12}H_{19}O_3N$	64,00	61,12	8,44	8,52	6,21	6,22	132	96—98
57,10	58,16	$C_{11}H_{17}O_3N$	62,55	62,06	8,05	8,08	6,63	6,72	123—124	111—112
66,34	67,05	$C_{13}H_{21}O_3N$	65,26	64,67	8,78	8,83	5,85	5,88	98—99	60—61
61,72	62,84	$C_{12}H_{19}O_3N$	64,00	64,05	8,44	8,46	6,22	6,22	147	107—108
70,96	71,64	$C_{14}H_{23}O_3N$	66,40	66,54	9,09	9,05	5,54	5,46	161—163	—
61,72	62,70	$C_{12}H_{19}O_3N$	64,00	64,12	8,44	8,52	6,22	6,25	155	117—118
70,96	71,76	$C_{14}H_{23}O_3N$	66,40	66,46	9,09	9,12	5,53	5,48	169—170	144—146
65,66	66,36	$C_{12}H_{20}O_3N_2$	60,00	60,05	8,33	8,36	11,66	11,36	126	197—199
81,13	84,81	$C_{16}H_{28}O_3N_2$	64,86	64,84	9,45	9,52	9,46	9,48	139	—



X	R'	R''
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-CH_2-
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-CH_2-
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-
$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	CH_3-	CH_3-
$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	CH_3-	CH_3-CH_2-
$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	CH_3-CH_2-	CH_3-
$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-

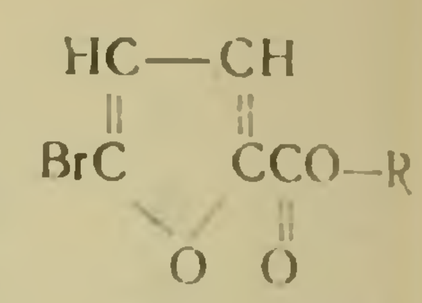
Таблица 2

$$\cdot X - \overset{+}{N}\begin{matrix} R' \\ R'' \\ R' \end{matrix}$$
$$J^-$$

Выход в %	Температура плавления в °C	M	Эмпирическая формула	Анализ в % J вычислено	Анализ в % J найдено
95,7	184—185	325	$C_{10}H_{16}O_3NJ$	39,03	39,28
95,2	123—124	339	$C_{11}H_{18}O_2NJ$	37,41	37,60
94,9	107—108	353	$C_{12}H_{20}O_3NJ$	35,93	36,09
93,1	138—139	367	$C_{13}H_{22}O_3NJ$	34,55	34,72
94,6	183—184	339	$C_{11}H_{18}O_3NJ$	37,41	37,68
90,8	155—156	353	$C_{12}H_{20}O_3NJ$	35,93	36,10
95,3	76—77	367	$C_{13}H_{22}O_3NJ$	34,55	34,68
93,5	132—133	381	$C_{14}H_{24}O_3NJ$	33,28	33,42
91,7	174—175	353	$C_{12}H_{20}O_3NJ$	35,93	36,11
92,9	149—150	367	$C_{13}H_{22}O_3NJ$	34,55	34,78
95,6	108—109	381	$C_{14}H_{24}O_3NJ$	33,28	33,51
93,8	121—122	395	$C_{15}H_{26}O_3NJ$	32,10	32,35

$-CH_2-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-$	CH_3-	CH_3-	95,5	137—139	367	$C_{13}H_{22}O_3NJ$	34,55	34,57
$-CH_2-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-$	CH_3-	CH_3-CH_2-	95,1	82	381	$C_{14}H_{24}O_3NJ$	33,28	33,53
$-CH_2-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-	94,6	107	409	$C_{16}H_{28}O_3NJ$	31,00	31,22
$-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}}-CH_2-$	CH_3-	CH_3-	96,1	197	367	$C_{13}H_{22}O_3NJ$	34,55	34,88
$-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}}-CH_2-$	CH_2-	CH_3-CH_2-	93,2	147—149	381	$C_{14}H_{24}O_3NJ$	33,28	33,43
$-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}}-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-	95,6	107—108	395	$C_{15}H_{26}O_3NJ$	32,10	32,29
$-\underset{\underset{CH_2-}{\vert}}{CH}-CH_2-\overset{+}{N}\left(\begin{matrix}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{matrix}\right)\ J^-$	CH_3-	CH_3-	91,3	220—221	524	$C_{14}H_{26}O_3N_2J_2$	48,42	48,57
$-\underset{\underset{CH_2}{\vert}}{CH}-CH_2-\overset{+}{N}\left(\begin{matrix}CH_3\\CH_2-CH_3\\CH_3\end{matrix}\right)\ J^-$	CH_3-	CH_3-CH_2-	91,8	70—72	552	$C_{16}H_{30}O_3N_2J_2$	45,96	46,12
$-\underset{\underset{CH_2-}{\vert}}{CH}-CH_2-\overset{+}{N}\left(\begin{matrix}CH_2-CH_3\\CH_2-CH_3\\CH_2-CH_3\end{matrix}\right)\ J^-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-	92,1	96—97	608	$C_{21}H_{38}O_3N_2J_2$	41,72	41,87

Изъ библіотеки Ф. Ф. Гаусмана



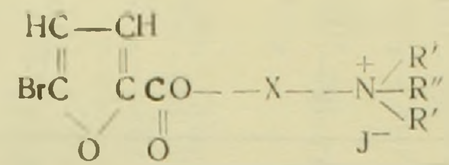
R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-$	90,5	165—168	11	262,2	1,4899	1,5199
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH_2$	91,3	180—181	25	290,2	1,3088	1,5133
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH_2-$	80,0	142—143	2,5	276,2	1,3588	1,5164
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH_2-CH_2-$	85,0	182—184	9	304,2	1,2349	1,5032
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	80,0	158—159	6	290,2	1,2919	1,5074
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	82,3	165—166	2	318,2	1,2493	1,5034
$(CH_3)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$	83,6	171—172	10	304,3	1,2846	1,5079
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$	84,8	177—179	7	332,3	1,2229	1,5013
$(CH_3)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	90,6	172—173	19	304,3	1,2773	1,5045
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	85,4	193—194	16	332,3	1,2096	1,4972
$(CH_3)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	92,0	161—162	6	319,3	1,2931	1,5131
$(CH_3-CH_2)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$	85,5	181—182	17	375,3	1,1861	1,4955

Таблица 3

MR_D		Эмпирическая формула	Анализ в %						Температура плавления в °C	
			C		H		N			
вычислено	найдено		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидрат	бромгидрат
55,63	53,49	$C_5H_{12}O_3NBr$	41,22	41,26	4,58	4,62	5,34	5,37	168—169	173—174
64,87	66,68	$C_{11}H_{16}O_3NBr$	45,51	45,72	5,51	5,58	4,82	4,92	160—162	159—160
60,25	61,43	$C_{10}H_{14}O_3NBr$	43,47	43,33	5,07	5,12	5,07	5,12	173—174	148—149
69,49	72,84	$C_{12}H_{18}O_3NBr$	—	—	—	—	5,53	5,56	70—71	162—163
64,87	66,89	$C_{11}H_{16}O_3NBr$	45,51	45,87	5,51	5,70	4,82	4,86	94—95	106—107

74,11	75,30	$C_{13}H_{20}O_3NBr$	49,05	49,10	6,28	6,48	4,40	4,52	138	108–110
69,49	70,60	$C_{12}H_{18}O_3NBr$	47,37	47,45	5,92	6,02	5,53	5,58	156	—
78,73	80,10	$C_{14}H_{22}O_3NBr$	50,60	50,62	6,62	6,59	4,21	4,27	125–127	119–120
69,49	70,60	$C_{12}H_{18}O_3NBr$	47,37	47,49	5,92	5,95	4,60	4,63	184	180–181
78,73	80,41	$C_{14}H_{22}O_3NBr$	50,60	50,96	6,62	6,72	3,89	3,92	153–155	162–163
73,43	74,23	$C_{12}H_{16}O_3N_2Br$	44,15	44,50	5,95	6,16	8,77	8,84	131	176—177
91,90	92,75	$C_{16}H_{27}O_3N_2Br$	51,89	51,98	5,94	6,05	7,46	7,45	180	187—188

Таблица 4



X	R′	R″	Выход в %	Температура кипения в °C	M	Эмпирическая формула	Анализ в % Br вычислено	Br найдено	J вычислено	J найдено
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-	97,6	235—236	404	$C_{10}H_{15}O_3NBrJ$	19,77	19,91	31,40	31,62
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-CH_2-	95,8	161—162	418	$C_{11}H_{17}O_3NBrJ$	19,11	18,85	30,35	30,01
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-	96,1	166—167	432	$C_{12}H_{19}O_3NBrJ$	18,49	18,75	29,36	29,81
$-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-	95,2	177—178	446	$C_{13}H_{21}O_3NBrJ$	17,91	17,74	28,44	28,32
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-	96,4	181—182	418	$C_{11}H_{17}O_3NBrJ$	19,11	19,30	30,35	30,58
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-CH_2-	95,6	139—140	432	$C_{12}H_{19}O_3NBrJ$	18,49	18,62	29,36	29,59
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-	94,8	151—152	460	$C_{14}H_{23}O_3NBrJ$	17,36	17,56	27,57	27,73
$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-	95,7	144—146	432	$C_{12}H_{19}O_3NBrJ$	18,49	18,68	29,36	29,47
$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-CH_2-	94,2	116—117	446	$C_{13}H_{21}O_3NBrJ$	17,91	17,78	28,44	28,58
$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-	95,9	145—146	460	$C_{14}H_{23}O_3NBrJ$	17,36	17,57	27,57	27,69
$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-	94,1	179—180	474	$C_{15}H_{25}O_3NBrJ$	16,85	16,98	26,76	26,91
$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$	CH_3-	CH_3-	95,3	150—151	446	$C_{13}H_{21}O_3NBrJ$	17,91	17,86	28,44	28,51

$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$	CH_3-	CH_3-CH_2-	94,4	132—133	460	$C_{14}H_{23}O_3NBrJ$	17,36	17,00	27,57	27,82
$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-	93,2	111—112	474	$C_{15}H_{25}O_3NBrJ$	16,85	16,60	26,76	26,34
$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-	94,7	118—120	488	$C_{16}H_{27}O_3NBrJ$	16,36	16,43	25.99	26,07
$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-	94,9	206—207	446	$C_{13}H_{21}O_3NBrJ$	17,91	18,14	28,44	28,53
$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	CH_3-	CH_3-CH_2-	94,6	171—172	460	$C_{14}H_{23}O_3NBrJ$	17,36	17,49	27,57	27,61
$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	CH_3-	94,3	169—170	474	$C_{15}H_{25}O_3NBrJ$	16,85	17,06	26,76	27,13
$-CH(CH_2-N^+(CH_3)_3)-CH_2-$ J^-	CH_3-	CH_3-	93,8	217—218	603	$C_{14}H_{25}O_3N_2BrJ_2$	13,25	13,38	42,08	42,11
$-CH(CH_2-N^+(CH_3)_2-CH_2-CH_3)-CH_2-$ J^-	CH_3-	CH_3-CH_2-	92,7	129—130	631	$C_{16}H_{29}O_3N_2BrJ_2$	12,66	12,75	40,21	40,48
$-CH(CH_2-N^+(CH_2-CH_3)_2-CH_3)-CH_2-$ J^-	CH_3-CH_2-	CH_3-	91,9	152—153	659	$C_{18}H_{33}O_3N_2BrJ_2$	12,12	12,23	38,50	38,61

Չորրորդային ամոնյակային աղերի սինթեզի համար մենք ստիպված էինք ստանալ ոչ միայն մի շարք նոր ամինոէսթերներ, այլև վերսինթեզել իր ժամանակին մեր կողմից նկարագրված որոշ միացություններ։

Ստացված ամինոէսթերների, ինչպես և չորրորդական ամոնյակային աղերի ֆորմուլաները և նրանց ֆիզիկական ու քիմիական մի քանի հատկությունները բնորոշող տվյալները բերված են 1, 2, 3, 4 աղյուսակներում։

ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

[1] *А. Л. Мнджоян*, ЖОХ, т. XVI, вып. 4, 5, 751—766 (1946). [2] *М. М. Кацнельсон, Я. Л. Гольдфарб*, ДАН СССР, т. IV, 9, 401—404 (1936).

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
XVII 1953 4

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

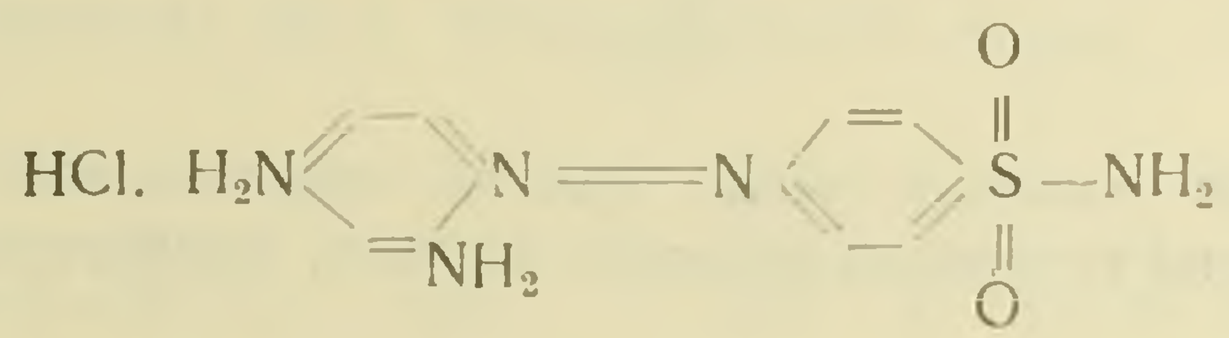
А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, **В. Г. Африкян** и **Э. А. Мнджоян**

Исследование в области производных фурана

Сообщение III. Некоторые амиды фуран-2-карбоновой кислоты

(Представлено 5. III. 1953)

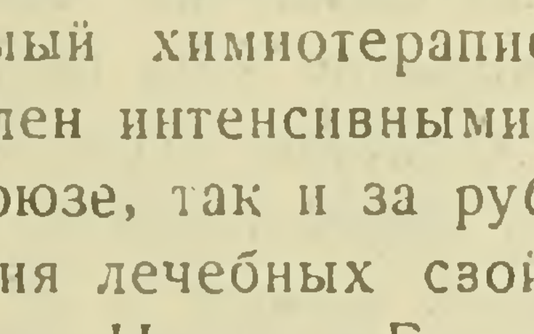
Открытие Домагком ([1]) в 1935 г. лечебного действия „пронтозила" — хлоргидрата 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензола



на стрептококковую инфекцию положило начало всей современной химиотерапии бактериальных инфекций, так как до этого были известны только соединения, действующие на протозоа, за исключением открытого в 1911 году оптохина, активного по отношению к пневмококкам. Это соединение, однако, вследствие высокой токсичности, не нашло применения в медицинской практике.

Расцвет, переживаемый химиотерапией за последние полтора десятка лет, был обусловлен интенсивными работами в этой области как у нас в Советском Союзе, так и за рубежом.

Вскоре после открытия лечебных свойств пронтозила последовало сообщение Трефуэль, Нитти и Бове ([2]) о том, что пронтозил (красный стрептоцид) в организме расщепляется на сульфаниламид и триамин, и что именно сульфаниламид является носителем активных свойств препарата. Отсюда дальнейшие исследования были направлены в сторону получения производных этого более простого по своей структуре соединения

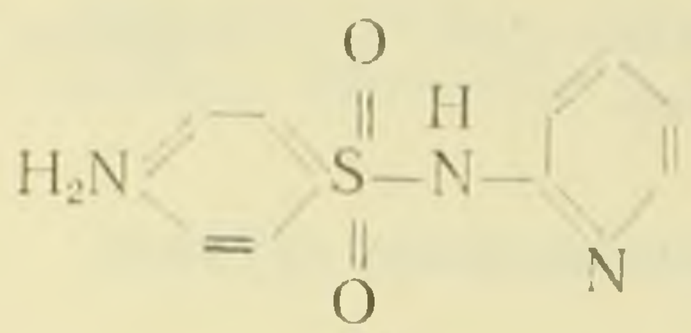


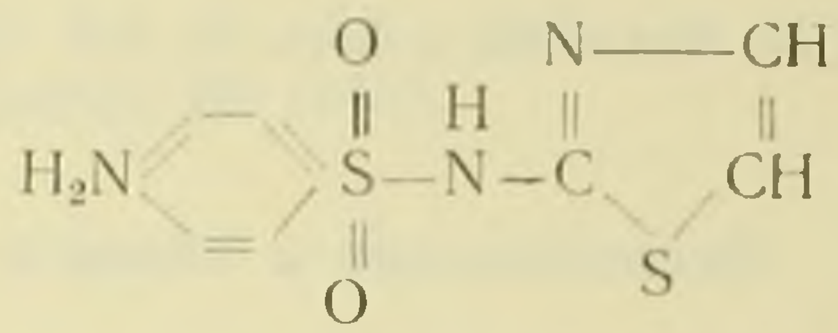
За сравнительно короткий промежуток времени была проведена колоссальная работа по синтезу и биологическому изучению большого

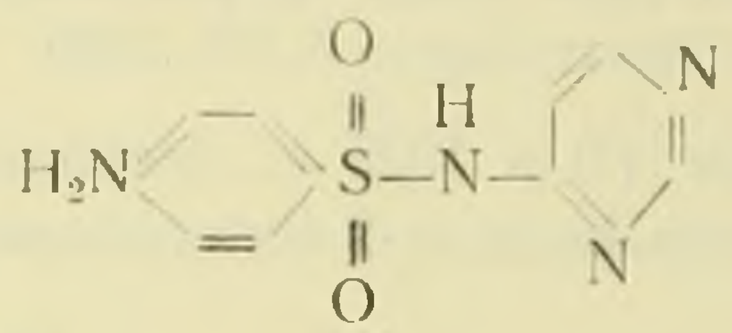
числа различных производных сульфаниламида, в которых преимущественно варьировались радикалы у азота в положении (1) и (4).

Однако из этого огромного количества препаратов очень немногие завоевали себе признание и прочно вошли в медицинскую практику. С этой точки зрения наибольший интерес представляют те производные сульфаниламида, в которых один водород у азота в положении (1) замещен гетероциклическими группами.

В качестве примера можно привести сульфидин (1), норсульфазол (2), сульфадиазин (3) и др.


(1)


(2)


(3)

Приведенные выше, а также многие производные сульфаниламида, содержащие гетероциклическое кольцо, характерны наличием в них $-\overset{H}{N}-\overset{\|}{C}-N=$ группировки, которая, как показал Чичибабин([3]), на примере 2 аминопиридина, способна к таутомеризации в группу $-\overset{|}{N}=\overset{|}{C}-NH-$.

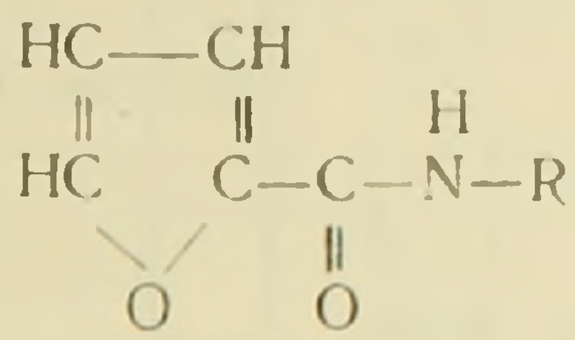
Некоторые исследователи действие вышеуказанных препаратов пытались объяснить их способностью переходить в таутомерную имидную форму. Однако было бы ошибочно основывать объяснение биологической активности препаратов этой группы только их способностью к таутомеризации. Обширные исследования производных сульфаниламида показывают, что эффективность, а также некоторая специфичность действия препаратов зависит и от гетеро-атомов, и от характера и сочетания заместителей, входящих в молекулу.

Наличие амидной группировки в сульфаниламидных препаратах, а также в некоторых эффективных химиотерапевтических веществах, как наганин, афридольвиолет и др. навело на мысль об использовании амидной группировки в изысканиях новых химиотерапевтических веществ. Амидная группировка интересовала нас не только потому, что в литературе сравнительно плохо освещен вопрос исследований биологических свойств амидов органических кислот, но и потому, что амидная группировка характерна для белковой молекулы — основного субстрата клеток живого организма.

В соответствии с этим был намечен синтез группы амидов различных органических кислот и проведено детальное исследование их

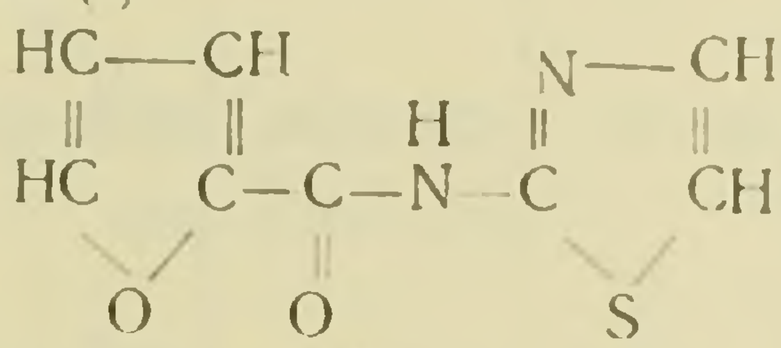
химиотерапевтических свойств. Следует отметить, что положительные результаты, достигнутые с помощью сульфаниламидных препаратов, по борьбе с кокковыми инфекциями послужили основанием для поисков препаратов специфично действующих на другие виды бактерий. Нас, в частности, интересовал вопрос противотуберкулезных препаратов, в силу чего первые группы полученных нами веществ испытывались ([4]) на Mycobakterium tuberculosis.

В данном сообщении описывается небольшая группа амидов фуран-2-карбоновой кислоты,

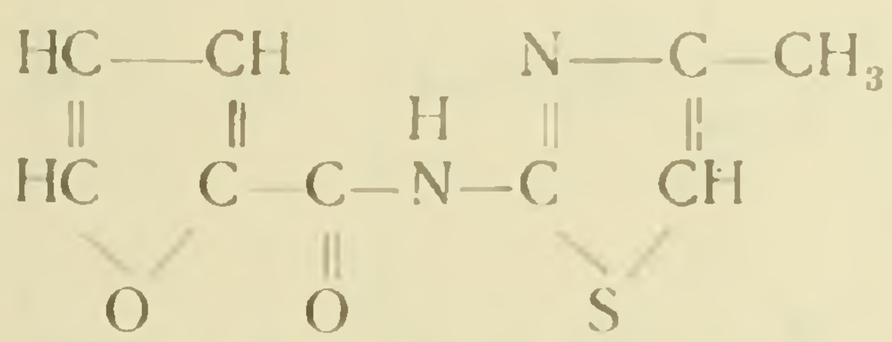


в которых радикал R представляет собой арил, п-алкоксиарил, аралкил и гетероциклические остатки.

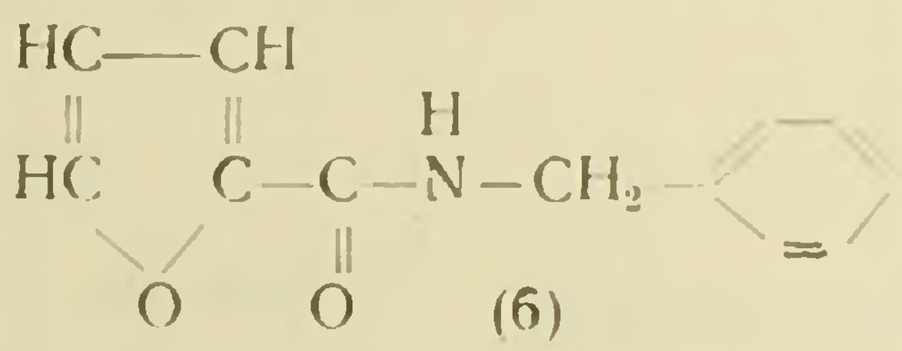
Из числа приведенных в этом сообщении амидов наиболее активными противотуберкулезными препаратами оказались тиазолил (4), 4-метилтиазолил (5) и бензиламиды (6) фуран -2-карбоновой кислоты ([5]).



(4)



(5)



(6)

Последний из них, помимо испытаний in vitro и in vivo на Mycobakterium tuberculosis и k_6 (на морских свинках и белых мышах), испытывался также и в клинике на людях и зарекомендовал себя как эффективное средство по лечению гортанных форм туберкулеза ([6]).

Как бензиламид, так и ряд других амидов, на заре поисков противотуберкулезных химиотерапевтических препаратов, сыграли положительную роль*, послужив стимулом для расширения исследований в этой области.

Описываемые нами амиды синтезированы взаимодействием хлорангидрида фуран-2-карбоновой кислоты с соответствующими аминами, полученными ранее описанными в литературе методами.

Структурные формулы, а также некоторые данные, характеризующие химические и физические свойства полученных амидов, приведены в таблице.

* Решение Ученого совета Московского областного туберкулезного института (1944 г.).

Структурная формула	Выход в %	Температура плавления в °C	Эмпирическая формула	Анализ в % N вычислено	Анализ в % N найдено
	60,8	142—143	$C_8H_6O_2N_2S$	14,43	14,41
	70,7	185—185,5	$C_9H_8ON_2S$	13,36	13,38
	70,6	87—88	$C_{10}H_8O_2N_2$	14,89	14,90
	51,8	143—144	$C_{10}H_8O_2N_2$	14,89	14,82
	87,2	98—99	$C_9H_7O_2N_3$	22,22	22,16
	92,0	121	$C_{11}H_9O_2N$	7,48	7,45
	76,5	100—101	$C_{12}H_{11}O_3N$	6,45	6,43
	83,1	129	$C_{13}H_{13}O_3N$	6,06	6,08
	86,0	125	$C_{14}H_{15}O_3N$	5,70	5,68

Смесь нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов, по охлаждении обрабатывают 5—10 *мл* раствора поташа, затем промывают 10 *мл* воды. Для удаления непрореагировавшего амина промывают бензольный раствор 10 *мл* слабого раствора соляной кислоты и таким же количеством воды.

После высушивания над безводным сернокислым натрием и отгонки растворителя остается твердый осадок, который перекристаллизовывают из органического растворителя.

Экспериментальная часть. Амид фуран-2-карбоновой кислоты. 0,1 моля хлорангидрида фуран-2-карбоновой кислоты растворяют в

Структурная формула	Выход в %	Температура плавления в °С	Эмпирическая формула	Анализ в % N вычислено	Анализ в % N найдено
	78,0	123	$C_{15}H_{17}O_3N$	5,40	5,36
	74,5	113	$C_{12}H_{11}O_2N$	6,96	6,95
	82,3	95—96	$C_{13}H_{13}O_2N$	6,51	6,53
	68,6	110—111	$C_{14}H_{15}O_2N$	6,11	6,05
	69,5	123	$C_{15}H_{17}O_2N$	5,76	5,71
	90,0	83	$C_{14}H_{15}O_2N$	6,11	6,15
	72,8	155—156	$C_{18}H_{16}O_2N$	5,03	5,01
	70,2	111—112	$C_{18}H_{16}O_2N$	5,03	4,98
	68,6	74	$C_{19}H_{17}O_2N$	4,81	4,83

30 — 40 *мл* абсолютного бензола и при помешивании и внешнем охлаждении приливают раствор 0,2 моля амина в 40 — 50 *мл* абсолютного бензола.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ ԵՎ Է. Ա. ՄՆՋՈՅԱՆ

Հետազոտություն Ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հայտնում III. Ֆուրան-2-կարբոնաթթվի մի քանի ամիդներ

Բակտերիալ ինֆեկցիաների դեմ ժամանակակից քիմիոթերապևտիկ միջոցների ստեղծման գործում վճռական նշանակություն ունեցան ստրեպտոկոկային ինֆեկցիաների վրա 4-սուլֆանիլամիդո-2՝, 4՝-դիամինոազոբենզոլի քլորաջրածնական աղի՝ պրոնտոզիլի ազդեցության ուսումնասիրությունների արդյունքները(1)։

Այդ աշխատանքներով սկիզբ դրվեցին սուլֆանիլամիդային շարքի միացությունների սինթեզներին ու կազմակերպվեցին լայն միկրոբիոլոգիական ու բիոքիմիական հետազոտություններ։

Ստացված միացությունների ստրուկտուրների ու ազդեցության մեջ եղած օրինաչափությունների ուսումնասիրությունը(2,3) հնարավորություն տվեց համեմատաբար կարճ ժամանակում լուծել պրակտիկ նշանակություն ունեցող մի շարք կարևոր խնդիրներ։

Մի կողմից սուլֆանիլամիդային և մի շարք այլ էֆեկտիվ քիմիոթերապևտիկ միացությունների—(նագանին, աֆրիդոլվիոլետ) ստրուկտուրաներում եղած ամիդային խմբերի առկայությունը, մյուս կողմից այդ խմբի առկայությունը բջջանյութի մեջ, պատճառ հանդիսացան գրգռվելու տարբեր բազադրություն ու կառուցվածք ունեցող նոր ամիդների սինթեզով և առաջին հերթին ուսումնասիրելու նրանց ազդեցությունը պալարախտի հարուցիչի վրա (4)։

Ներկա աշխատանքում նկարագրվում են ֆուրան-2-կարբոնաթթուների մի շարք ամիդներ, որոնց մեջ ամիդային ազոտը միացած է արիլ, p-ալկօքսիարիլ, արալկիլ և հետերոցիկլիկ ռադիկալների հետ։

Նկարագրված միացություններից ամենաակտիվ հակապալարախտային հատկություններ ցուցաբերեցին ֆուրանկարբոնաթթվի տիոզոլիլ (4), 4-մեթիլտիոզոլիլ (5) և բենզիլամիդները (6)։

Նրանցից վերջինը բացի կենդանիների վրա կատարած ուսումնասիրություններից ենթարկվեց կլինիկական փորձարկման և ճանաչվեց իբրև էֆեկտիվ դեղամիջոց ըմպանային պալարախտի բուժման համար (5)։

Ինչպես բենզիլ ամիդի, այնպես էլ մի շարք այլ ամիդների ուսումնասիրություններից ստացած արդյունքները հակապալարախտային միջոցների ստեղծման առաջին շրջանում ունեցան իրենց գրական ազդեցությունը հարցի հետագա զարգացման համար։

Հոդվածում նկարագրվող ամիդները ստացված են ֆուրան-2-կարբոնաթթվի քլորանհիդրիդի և համապատասխան ամինների փոխազդեցությունից։

Ամինները ստացված են գրականության մեջ հայտնի մեթոդներով։

Ստացված ամիդների ֆորմուլաները և նրանց բնութագրող մի քանի տվյալները բերված են աղյուսակում։

ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

[1] *Дамак*, Deut. Med. Wochenchr. 61, 250 (1935). [2] *Трефуель* и др., Compt. rend. Soc. Biol. 120, 756 (1935). [3] *А. Е. Чичибабин*, Ber 54, 814—22 (1921). [4] *Ф. Л. Шпанир* и *Э. И. Черткова*, Пробл. туб. 4, 9—12 (1944). [5] *Д. Д. Асеев*, Пробл. туб. 4, 13 (1944). [6] *Х. А. Мелик-Парсаданян*, ДАН Арм. ССР, т. XIII, 19—23 (1951).

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
XVII 1953 4

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, и В. В. Довлатян

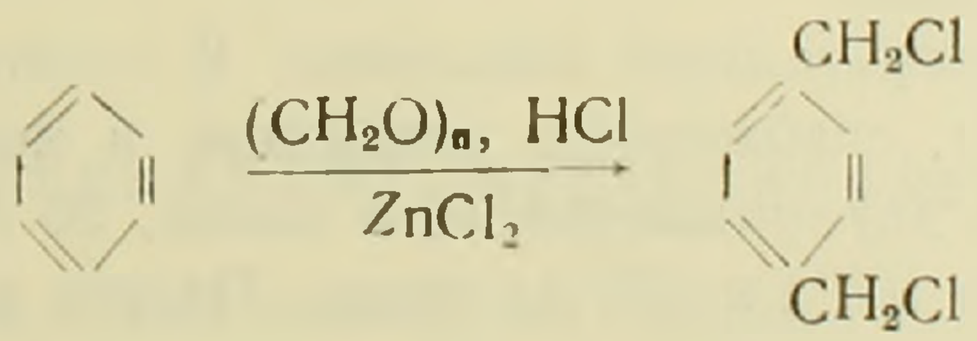
Новый способ получения терефталевой кислоты

(Представлено 5. III. 1953)

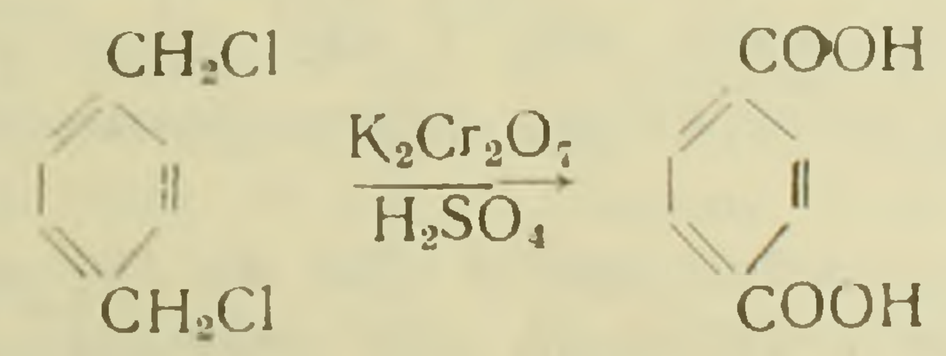
С целью расширения исследований, проводимых в нашей лаборатории в области синтеза биологически активных соединений типа аминоэфиров двуосновных карбоновых кислот, необходимо было получить некоторые двуосновные кислоты ароматического ряда, в том числе и терефталевую кислоту.

По данным литературы ([1–11]), терефталевая кислота получается различными способами. Из них наиболее приемлем способ ступенчатого или одностадийного окисления п-ксилола, п-цимола или п-метилацетофенона. Ввиду некоторых трудностей, связанных с получением этих исходных продуктов, мы подошли к синтезу терефталевой кислоты более простым путем. На основе ранее проведенных исследований по хлорметилированию ароматических ([12]) и гетероциклических ([13]) соединений, мы хлорметилировали бензол до п-бис-(хлорметил) бензола с последующим окислением образовавшегося продукта в терефталевую кислоту.

Реакция хлорметилирования была осуществлена путем взаимодействия бензола с параформальдегидом и хлористым водородом в присутствии безводного хлористого цинка.



Опыты по окислению п-бис-(хлорметил) бензола хромовой смесью привели к образованию терефталевой кислоты



При этом было изучено влияние различных факторов (количественное соотношение реагирующих компонентов, температура, продолжи-

тельность окисления и пр.) на выход продукта реакции. Это позволило установить оптимальные условия образования терефталевой кислоты, при которых выход продукта достигает до 85—90% теории.

Экспериментальная часть. Получение п-бис-(хлорметил) бензола. В 1-литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мощной мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещают 78 *г* бензола, 30 *г* параформальдегида, 30 *г* порошкообразного (предварительно сплавленного) хлористого цинка и 50 *мл* дихлорэтана. Смесь при энергичном перемешивании нагревают на водяной бане до 60° температуры реакционной массы и при этой температуре пропускают быстрый ток сухого хлористого водорода в продолжение 2 часов. Не прекращая перемешивания отставляют водяную баню и, охлаждая колбу снаружи холодной водой, прибавляют в реакционную смесь 50 *г* параформальдегида, 250 *мл* дихлорэтана, 70 *г* порошкообразного хлористого цинка, 3 *г* безводного хлористого аллюминия. Смесь снова нагревают на водяной бане до 50° температуры и при перемешивании пропускают ток сухого хлористого водорода еще в течение 8 часов. По окончании, приливают в колбу 250 *мл* дихлорэтана, нагревают до слабого кипения около 10—15 минут и декантируют. Оставшуюся в колбе вязкую массу несколько раз промывают дихлорэтаном порциями по 100 *мл* каждая. Соединенные с маточником промывные растворы промывают 3 раза холодной водой, разбавленным раствором бикарбоната натрия и высушивают под прокаленным сульфатом натрия.

После отгонки растворителя остаток перекристаллизуют сначала из петролейного эфира, затем из спирта. Остаток можно также перегнать в вакууме при 110—160° и 4 *мм*; при этом отгон кристаллизуется, и его снова перекристаллизуют из спирта. (Рекомендуется все операции, связанные с получением хлоропродукта, производить под тягой.)

Выход чистого п-бис-(хлорметил) бензола с т. пл. 98—100° 52,3—54 *г* или 29,8—30,8% теории.

Получение терефталевой кислоты: В 1-литровую двухгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и мощным холодильником, помещают 80 *г* двухромовокислого калия, 20 *г* п-бис-(хлорметил) бензола (с т. пл. 98—100°) и 200 *мл* воды. Пустив в ход мешалку, нагревают колбу на масляной бане до температуры бани 140° и приливают в течение 30 минут раствор 160 *г* концентрированной серной кислоты (уд. вес 1,84) в 200 *мл* воды. Перемешивание смеси при той же температуре продолжают еще 1 час, после чего дают ей охладиться до комнатной температуры, отфильтровывают выпавший осадок и промывают водой.

Влажный осадок растворяют в 250 *мл* 5% раствора едкого натра, отфильтровывают и медленно при помешивании по каплям приливают к 300 *мл* 10% раствора серной кислоты. Выделившуюся те-

рефталевую кислоту отсасывают, тщательно промывают водой и высушивают.

Выход 16,2—17 *г* или 85—90% теории.

Найдено: % C 57.80, 57.55; H 3.96, 3.65;

$C_8H_6O_4$. Вычислено: % C 57.83; H 3.61.

Полученная кислота идентифицирована в виде метилового (т. пл. 138—139°) и этилового (т. пл. 42—43°) эфиров.

Выводы. Разработан новый способ получения терефталевой кислоты. Ввиду высокого выхода кислоты, а также доступности исходных продуктов, настоящий способ может применяться в препаративных синтезах.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Վ. Վ. ԴՈՎԼԱԹՅԱՆ

Տերեֆտալաթթվի ստացման նոր եղանակ

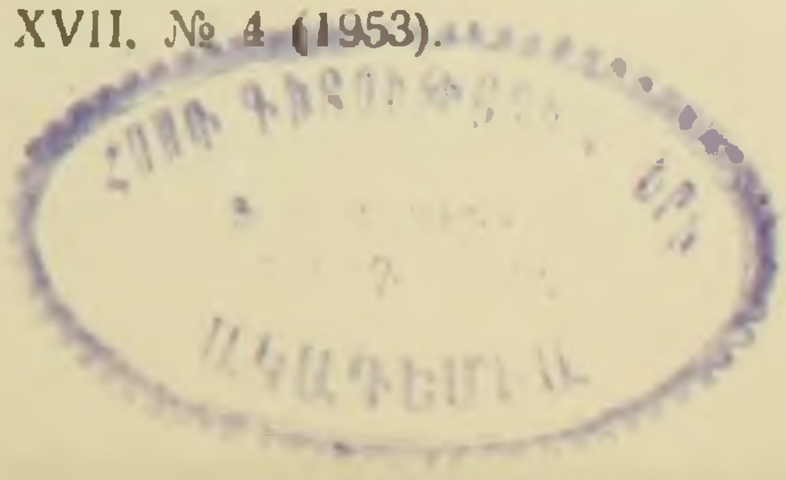
Երկկարբոնաթթուների ընդգավառում մեր լաբորատորիայում կատարվող հետազոտությունների ընթացքում անհրաժեշտ եղավ ստանալ արոմատիկ օղակ ունեցող մի քանի երկկարբոնաթթուներ, նրանց թվում տերեֆտալաթթու։

Գրականության մեջ տերեֆտալաթթվի ստացման (1—11) *մասին եղած տվյալներից երևում է, որ նրանցից ամենահարմար եղանակը p-քսիլոլի, p-ցիմոլի կամ p-մեթիլացետոֆենոնի օքսիդացումն է։ Բայց այս դեպքում էլ դժվարությունները կապված են նշված նյութերի ստացման ու մաքրման հետ։*

Ելնելով վերոհիշյալից մենք նպատակահարմար համարեցինք օգտագործել տերեֆտալաթթվի սինթեզի համար p-բիս (քլորմեթիլ) բենզոլը իբրև ելանյութ։

p-բիս (քլորմեթիլ) բենզոլի համար մենք օգտագործեցինք վերջին տարիների ընթացքում մեր կողմից հաճախակի օգտագործվող ռեակցիաներից մեկը՝ քլորմեթիլացման ռեակցիան (12, 13)։ *Բենզոլը քլորմեթիլացման ենթարկելով պարաֆորմալդեհիդի և քլորաջրածնի միջոցով, անջուր ցինկի քլորիդի ներկայությամբ մենք ստացանք p-բիս (քլորմեթիլ) բենզոլ, որը օքսիդացնելիս փոխարկվում է տերեֆտալաթթվի։*

Տերեֆտալաթթվի ելքը կազմում է տեսականի 85—90% հաշված p-բիս (քլորմեթիլ) բենզոլի վրա։

ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

[1] *Фрей и Горовиц*, J. Prakt. Chem: (2) 43, 116 (1891). [2] *Аллен, Болл и Янг*, Can Research, 9, 169 (1933). [3] *Розенмунд и Штрук*, Ber., 52, 1752 (1919). [4] *Джиллман, Ленгхам и Мур*, J. Am Chem. Soc. 52, 2331 (1940). [5] *Джиллман, Ленгхам и Мур*, Organic Syntheses, vol. 26, 95 (1946). [6] *Дж. Н. Оспенсон*, Acta Chem. Scand. 3,211 (1949) (Chem. Abstr., 44, 1457 (1950)). [7] *Дж. Н. Оспенсон*, Dutch. 63, 987. (Chem. Abstr., 44, 153 g (1950)). [8] *Дж. Н. Оспенсон*, U S, 2, 53, 173 (Chem. Abstr, 44. 2981a (1950)). [9] *Вм. С. Эмерсон, Г. С. Шефер и Р. А. Эймш*, J. Org. Chem. 16, 1839—45 (1951). [10] *Вм. С. Эмерсон, Г. С. Шефер и Р. А Эймш*, U. S. 2, 559, 147 (Chem. Abstr. 45, 3571e (1952)). [11] *Вм. С. Эмерсон, Г. С. Шефер и Р. А. Эймш*, Brit, 652, 139 (Chem. Abstr,, 46, 112430b (1942)). [12] *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Научные труды Ереванского, 36, 21 (1941). [13] *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Г. Григорян*, ДАН Армянской ССР, т. XVII, № 4 (1953).